all' Illustre Prof. Comm. Pio Foa
col più profondo rispetto
gli Autori

ESTRATTO
dallo
Sperimentale (Archivio di Biologia normale e patologica)
Anno LVII — Fasc. 1.
Firenze - 1903.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Padova
diretto dal Prof. **A. Bonome**.

SULLA TOSSICITÀ DEL SANGUE NELL'IPERTERMIA SPERIMENTALE.

OSSERVAZIONI DEI DOTTORI

ETTORE RAVENNA E **PASQUALE MINASSIAN**
aiuto assistente volontario.

Pat. Cl.

FIRENZE
SOCIETÀ TIPOGRAFICA FIORENTINA
Via San Gallo, 33
1903

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Padova
diretto dal Prof. **A. Bonome**.

SULLA TOSSICITÀ DEL SANGUE NELL'IPERTERMIA SPERIMENTALE.

OSSERVAZIONI DEI DOTTORI

ETTORE RAVENNA E **PASQUALE MINASSIAN**

aiuto assistente volontario.

I dannosi effetti della temperatura elevata sull'organismo sono dimostrati non soltanto da una numerosa serie di osservazioni istologiche fatte sui tessuti dei febbricitanti, ma anche da molteplici ricerche eseguite sopra animali di laboratorio esposti a temperature elevate, appunto allo scopo di portare qualche luce sul modo di agire del calore sopra gli organi di maggiore importanza vitale.

Così *Goldscheider* e *Flatau*, *Marinesco*, *Lugaro*, *Alessi* e *Pieri*, hanno trovato lesioni nei centri nervosi; *Leyden* e *Fraenkel*, *Werhowsky*, *Bentivegna* ed altri ne hanno descritte negli organi parenchimatosi; alterazioni tutte che diventano assai gravi per la soppressa funzione di organi di importanza capitale, quando la temperatura abbia raggiunto un determinato limite o abbia agito per un tempo molto lungo.

Oltre però alle lesioni degli organi, che non sappiamo dire fino a qual limite possano essere invocate per spiegare da sole l'esito letale causato dalle temperature elevate sugli animali da esperimento, non sembra fuori di luogo pensare all'azione di una sostanza tossica messa in libertà nell' organismo per effetto dell' esposizione del corpo ad alte temperature, e che potrebbe a sua volta sommarsi all' azione diretta della temperatura stessa sugli elementi morfologici dei tessuti, aggravandone le lesioni.

Il *Vincent* (1) diede la prova sperimentale che nella ipertermia si ha la morte per autointossicazione, perchè sangue ed estratti acquosi di organi, specialmente del sistema nervoso di animali riscaldati, da lui iniettati negli animali sani, producono la morte coi sintomi dell'iper-riscaldamento.

Fermandoci sul dato dell'azione deleteria del sangue, ci siamo chiesti se esso agisca come tossico solo perchè il riscaldamento lo ha in qualche modo modificato, o anche perchè circolando abbia potuto assumere dall'organismo i prodotti tossici di un ricambio alterato.

Per vedere se il sangue in causa del riscaldamento diventa tossico, abbiamo salassato conigli, ne abbiamo riscaldato il sangue a 55°-60° per circa un'ora e poi l'abbiamo inoculato sotto cute a tre riprese in dose crescente da 5 a 15 cc. in conigli, che mostrarono di non risentirne nessun effetto. Colle stesse modalità l'esperimento fu ripetuto nelle cavie, il cui sangue riscaldato a 55°-60° fu inoculato poi a tre riprese in quantità di 5 cc. in due cavie; queste pure stettero sempre bene.

Tanto basta per essere autorizzati a concludere che il sangue di animali riscaldato fuori dell'organismo a temperatura anche più elevata di quella che basterebbe a produrre la morte agendo sull'animale stesso, non è tossico per gli individui della stessa specie dell'animale fornitore del sangue.

Avviati allo studio delle alterazioni nelle proprietà del sangue in seguito al riscaldamento, pensammo di cercare se i fenomeni di emolisi si modificassero eventualmente sotto la azione della temperatura alta.

Abbiamo trovato che modificazioni non avvengono, ma le ricerche su questo indirizzo ci hanno condotto all'interessante reperto che il sangue di coniglio, riscaldato fuori dello organismo alla temperatura di 55°-60°, mentre come si è visto non ha nessuna azione sui conigli, diventa tossico per le cavie.

Qui diventa opportuna una esposizione un po' dettagliata dei nostri esperimenti.

---

(1) VINCENT, *Recherches expérimentales sur l'hyperthermie.* Paris, 1887. — VINCENT, *Sulla leucolisi prodotta con l'ipertermia sperimentale.* (Vedi Rivista critica di Clinica Medica, n. 32, 9 agosto 1902).

I. — Emolisi e Calore.

Una cavia fu sottoposta per 6 giorni da mezz' ora gradatamente fino ad un'ora e mezzo ad una temperatura che fu aumentata ogni giorno in modo, che dai 40° iniziali si arrivò ai 50° $^1/_2$. Raccoltone il sangue, parte di esso fu messo in soluzione fisiologica di cloruro di sodio, del resto se ne isolò il siero e si fecero le seguenti miscele:

I). $^2/_{10}$ cc. di siero di cavia riscaldata + 1 cc. di soluzione al 5 % di globuli rossi di coniglio sano in soluzione fisiologica di cloruro di sodio.

II). $^3/_{10}$ cc. di siero di cavia riscaldata + $^3/_{10}$ cc. di siero di coniglio normale + 2 cc. di soluzione al 5 % in soluzione fisiologica di sangue di coniglio normale.

III). $^3/_{10}$ cc. di siero di cavia riscaldata + $^3/_{10}$ cc. di siero di cavia sana + 2 cc. di soluzione al 5 % in soluzione fisiologica di cloruro di sodio di sangue di coniglio normale.

Di queste tre miscele non si ebbe nelle prime due nessuna traccia di dissoluzione di globuli rossi, nell' ultima invece si ebbe completa emolisi; il che starebbe ad indicare che la temperatura di 50° $^1/_2$ agendo per lungo tempo sul sangue circolante della cavia vivente, ha distrutto il complemento contenuto nel suo siero, che questo complemento non potè nel caso presente essere sostituito col siero di coniglio normale, ma solo col siero di cavia normale, e che il riscaldamento ha prodotto forse corpi immuni verso i globuli rossi di coniglio, forse col meccanismo di un distacco di ricettori.

Senonchè in base a questo reperto interessantissimo non possiamo concludere che il riscaldamento della cavia ne renda il sangue emolitico verso i globuli rossi di coniglio, perchè altre due cavie riscaldate nello stesso modo diedero risultato negativo dell'esperimento. Naturalmente tutte le volte fu fatta una miscela di globuli rossi di coniglio collo stesso siero di cavia normale che si aggiungeva al siero della cavia riscaldata perchè agisse da complemento, nè mai si osservò un accenno all'emolisi nelle tre provette di controllo.

I due risultati negativi imbarazzano molto sulla interpretazione dell'emolisi ottenuta soltanto nella prima prova sperimentale. Non possiamo dire che nel siero di quella cavia riscaldata siasi prodotta una sostanza dissolvente i globuli rossi, perchè miscele del siero in questione coi globuli rossi della stessa cavia riscaldata e coi globuli rossi di una cavia normale non presentarono alcuna dissoluzione. E che in seguito al riscaldamento delle cavie il siero non diventi nè autolitico nè isolitico lo confermano i risultati negativi degli esperimenti stessi tentati col siero delle altre due cavie riscaldate.

Il risultato positivo ottenuto non possiamo considerarlo dunque che una delle manifestazioni strane non costanti dei fenomeni citotossici.

Il siero di cavia normale non distrugge i globuli rossi delle cavie riscaldate; il siero di coniglio normale non produce nei globuli rossi di cavia riscaldata dissoluzione maggiore di quella che produce (per il suo potere emolitico naturale) nei globuli rossi di cavia normale.

Queste prove ci dicono che il calore non rende i globuli rossi della cavia meno resistenti di fronte al fenomeno dell' emolisi.

Una cavia fu preparata con iniezioni di globuli rossi di coniglio dopo avere subìto un riscaldamento di un' ora per tre giorni ad una temperatura di 40°-45°; un' altra fu riscaldata a questa temperatura per un' ora al giorno nei periodi che intercedevano fra una iniezione e l'altra; un' altra infine fu riscaldata, oltre che nei periodi di intervallo, anche per i dieci giorni che si lasciano generalmente decorrere dall'ultima iniezione, prima di salassare l' animale per saggiare il potere emolitico acquisito dal suo siero.

Ebbene, anche avendo sperimentato con queste varianti, il siero di queste cavie si mostrò assai emolitico verso i globuli rossi di coniglio normale, o con altre parole le modificazioni apportate col sopraìriscaldamento nel sangue delle cavie non modificano per nulla l'attività emolitica del siero di cavia verso i globuli rossi di coniglio. Si è pensato allora che il

riscaldamento dell' animale non fosse sufficiente, perchè se nel meccanismo di formazione delle emolisine avesse una certa influenza il complemento del sangue dell' animale ricevente (la qual cosa si voleva ricercare col riscaldamento della cavia prima della iniezione di sangue di coniglio), per neutralizzare l' azione di tale complemento bisognerebbe riscaldare prima dell' iniezione fino a 55°, temperatura incompatibile colla vita dell' animale. D' altra parte per agire sui corpi immuni in via di formazione (scopo del riscaldamento fatto dopo le iniezioni di sangue), il riscaldamento stesso deve essere ancora più forte, perchè essi corpi immuni vengono paralizzati a 75° ed attenuati soltanto a 70°, temperatura che rende più lenta la loro azione, come ha dimostrato il *Bordet* (1).

Gli esperimenti da noi escogitati per provare se la temperatura modifichi la produzione dell' emolisi, non potevano perciò tentarsi che sotto un altro aspetto, cioè, modificando *in vitro* il sangue dell'animale fornitore col riscaldamento a quella temperatura che attenua l' azione degli anticorpi, per vedere anzitutto se così la produzione di questi fosse ostacolata. Il riscaldamento del sangue dovette essere fatto fuori dell' organismo oltre che per la impossibilità di raggiungere compatibilmente colla vita dell' animale la temperatura voluta, anche perchè diventa tossico, come si è già detto, il sangue di certi animali sottoposti al riscaldamento. Perciò sangue di coniglio fu riscaldato fino a 68° (a temperatura più alta non si potè arrivare perchè l' albumina del siero coagula) e poi fu iniettato in una cavia, la quale dopo due iniezioni sottocutanee di 3 cc. fatte con 4 giorni di intervallo l' una dall'altra, morì alla distanza di 3 giorni dall' ultima iniezione, non lasciando così il tempo che deve trascorrere prima di saggiare il siero. Come descriveremo meglio più avanti, questo esperimento più volte tentato colla massima accuratezza diede costantemente, con nostra meraviglia, il medesimo risultato: le cavie iniettate con piccole quantità di sangue di coniglio, defibrinato e riscaldato, morirono tutte dopo poche iniezioni.

---

(1) BORDET, *Agglutination et dissolution des hématies.* (Annales de l'Institut Pasteur, 1899, pag. 284).

Rimaneva intanto da ricercare se qualche modificazione si verificasse nella produzione dell' emolisi, quando fosse riscaldato fuori dell' organismo il sangue dell' animale fornitore a quella temperatura di 55°, che sappiamo neutralizzare l'azione del complemento.

Perchè il lavoro di *Nolf* (1) sui sieri antiematici ha dimostrato chiaramente che alla parte corpuscolare del sangue iniettato è dovuta la produzione del potere agglutinante e globulicida, mentre al siero del sangue iniettato è dovuta la comparsa della proprietà precipitante nel sangue dell' animale ricevente, il riscaldamento a 55° del sangue di coniglio prima di essere iniettato nella cavia poteva modificare il meccanismo di formazione delle precipitine. Non si può dire altrettanto della proprietà globulicida del siero antiematico in base anche a quanto sapevamo avere il *Buchner* riferito nel XIII° Congresso internazionale di Medicina a Parigi (2), che cioè si producono gli anticorpi allorchè l'animale sia preparato con eritrociti specifici, freschi o riscaldati a 60°. Comunque, si volle tentare l'esperimento, l' esito del quale ci portò fuori del campo dell' emolisi, in seguito al reperto ottenuto che il sangue del coniglio riscaldato a 55°-60° è tossico per la cavia.

Una prima cavia sopportò 4 iniezioni di sangue di coniglio a 55°. Le iniezioni vennero fatte sottocutanee, a tre giorni di intervallo l' una dall' altra, nella quantità di 5 cc., e l'animale fu trovato morto 3 giorni dopo l'ultima iniezione. L'ipotesi di una morte accidentale non fu emessa senza qualche dubbio, perchè si confrontò subito questo esito letale con quello che si era avuto nella cavia inoculata con sangue di coniglio a 68°. Ma l' azione tossica non fu messa più in dubbio dopochè fu parecchie volte ripetuto coi medesimi risultati lo stesso esperimento.

Altre 8 cavie furono iniettate con sangue di coniglio riscaldato e morirono tutte, anche quando si volle tentare qualche modificazione nell' esperimento, o coll' introdurre mi-

---

(1) Nolf, *Contribution à l'étude des sérums antihématiques.* (Annales de l'Institut Pasteur, 1900, pag. 297).

(2) Vedi Riforma Medica, 1900, vol. III, pag. 434.

nore quantità di sangue, o coll' aumentare il numero dei giorni d' intervallo fra una iniezione e l' altra, o col riscaldare il sangue a temperatura un po' più alta dei 55°. Generalmente il sangue in seguito al riscaldamento di circa un'ora a temperatura che variava dai 55° ai 60° assumeva un aspetto di lacca, un colore più oscuro dovuto alla dissoluzione dei globuli rossi.

La prima cavia iniettata fu la più resistente perchè nello spazio di 9 giorni sopportò 4 iniezioni; è vero che altre due vissero una quindicina di giorni, ma una di esse con tre, l'altra con due iniezioni soltanto.

Gli esperimenti successivi furono istituiti volta per volta contemporaneamente in due cavie colle stesse modalità, cioè le iniezioni in ciascuna coppia erano dello stesso sangue riscaldato di coniglio, nelle stesse quantità e venivano fatte insieme. Arrivammo in tal modo al risultato notevole che gli animali morivano lo stesso giorno, a poche ore d' intervallo l'uno dall'altro; due un giorno dopo la seconda iniezione, due in quinta giornata e due in seconda giornata dopo un' unica iniezione. Poichè tutte le cavie adoperate avevano circa lo stesso peso, siamo autorizzati a concludere che assai probabilmente più che a diversa resistenza degli animali riceventi le iniezioni, le differenze di risultati sono dovute al diverso grado di tossicità che acquista il sangue dei singoli conigli in seguito al riscaldamento.

Nella produzione del fenomeno pensammo che nessuna parte avesse il siero del sangue iniettato, perchè il riscaldamento a 55° neutralizza il complemento, cioè quel componente del siero che poteva, in seguito al prodursi dei corpi immuni, esplicare, determinando l' emolisi, effetti dannosi sopra gli animali in esperimento.

Tuttavia separammo la parte corpuscolare del sangue di coniglio dalla parte liquida colla centrifugazione e la iniettammo dopo un riscaldamento a 55° in una cavia, che morì due giorni dopo; il siero riscaldato naturalmente riuscì innocuo per un'altra cavia, alla quale riuscirono pure innocue altre tre iniezioni di siero di coniglio a 55° somministrate a dosi anche maggiori.

Un' altra cavia morì in seguito a tre iniezioni della semplice parte corpuscolare riscaldata a 55° del sangue di coniglio, confermando così che il sangue di coniglio riscaldato a 55°–60° diventa tossico per la cavia per azione della parte corpuscolare.

Difficile riesce la spiegazione del fenomeno, in quanto si pensi che il sangue riscaldato di coniglio non diventa tossico, perchè non uccide il coniglio, e che la cavia non è intollerante di iniezioni di sangue riscaldato, perchè sopporta benissimo iniezioni di sangue riscaldato di cavia.

Abbiamo cercato una spiegazione ricorrendo ai fenomeni dell' emolisi, ammettendo cioè che il calore esalti il potere emolitico del siero di coniglio verso la cavia, producendo dei corpi immuni in eccesso, i quali combinandosi col complemento del siero della cavia che riceve le iniezioni, ne dissolva i globuli rossi. L' esperimento però fece subito scartare questa ipotesi. Fu riscaldato sangue di coniglio a 55°, poi se ne isolò il siero, il quale in quantità di $^1/_2$ cc. fu mescolato in una provetta ad una goccia di sangue di cavia normale e ad un cc. di siero della stessa cavia, il quale agendo da complemento aveva lo scopo di rivelare la presenza dei corpi immuni, se vi erano, nel siero di sangue riscaldato, determinando l' emolisi.

Non si ebbe nella provetta neppure la minima traccia di dissoluzione dei globuli rossi, come non si ebbe traccia nel tubo di controllo, dove era stata fatta una miscela di $^1/_2$ cc. di siero dello stesso sangue del coniglio fornitore non riscaldato e di una goccia di sangue di cavia. Altrove deve cercarsi dunque la causa della morte delle cavie trattate con sangue riscaldato di coniglio.

Nessun dato caratteristico ci fornirono i sintomi presentati dagli animali nelle ultime ore o negli ultimi momenti di vita: la morte avveniva preceduta da lungo malessere, collasso, perdita più o meno completa delle funzioni di moto, interrotta di quando in quando da lievi scosse degli arti. Nessun dato necroscopico positivo, se si eccettua una congestione non costante degli organi addominali.

L' esame istologico degli organi più importanti per le funzioni vitali ci poteva fornire qualche schiarimento; ma si do-

veva necessariamente per istituire un confronto esaminare anche gli organi degli animali soprariscaldati sperimentalmente. Siamo stati così condotti allo studio delle lesioni istologiche determinate dalla ipertermia sperimentale, e non sarà inutile cogliere l' occasione per portare un contributo in una questione di così grande importanza.

II. — Alterazioni istologiche determinate negli organi dall' ipertermia sperimentale e dalle iniezioni di sangue riscaldato.

Poichè fra gli autori che si sono occupati dell' argomento possiamo distinguere un gruppo che rivolse l' attenzione esclusivamente alle alterazioni che avvengono nelle cellule dei centri nervosi, di questi cominceremo anche noi ad occuparci.

Il *Litten* (1), studiando gli organi delle cavie riscaldate per lungo tempo a temperatura non troppo alta (36°–40°), nulla trovò di anormale nelle cellule del cervello e del midollo spinale. Bisogna però notare che non aveva l' A. a sua disposizione certi mezzi di tecnica speciali per il sistema nervoso e che solo dopo l' applicazione del metodo di *Nissl*, se non l'unico certo il più adatto per dare risalto a certe modificazioni strutturali della cellula nervosa, fu possibile a *Goldscheider* e *Flatau* (2) descrivere alterazioni, che nel loro complesso furono poi confermate da chi in seguito si occupò dell'argomento.

Essi trovarono, quando la temperatura degli animali era mantenuta a 41°–42° per qualche ora, o per un tempo minore a 43°, che la modificazione più importante della cellula si manifesta nelle zolle cromatofile, che si disgregano e finiscono collo scomparire completamente; inoltre si ha tumefazione del corpo cellulare e dei prolungamenti protoplasmatici.

Il *Lugaro* (3) mette in rilievo il fatto che nell' ipertermia

---

(1) Litten, *Ueber die Einwirkung erhöhten Temperaturen auf den Organismus*. Virchow's Archiv Band LXX, 1877.

(2) Goldscheider e Flatau, *Beiträge zur Pathologie der Nervenzelle* Forschrifte der Medicin, 7, 1897.

(3) Lugaro, *Sulle alterazioni delle cellule nervose nella ipertermia sperimentale*. Rivista di Patologia nervosa e mentale, Vol. III, Fasc. 5, 1898.

sperimentale l'alterazione è diffusa a tutti gli elementi nervosi e in grado quasi eguale, a differenza delle altre affezioni generali, in cui accanto a cellule molto alterate se ne osservano altre di aspetto normale.

Queste alterazioni negli animali la cui temperatura ha superato i 43° sono quasi esclusivamente disgregazione profonda e dissoluzione della parte cromatica dell' elemento ganglionare, preceduta da frammentazione dei corpi cromatofili stessi. Nel midollo spinale le cellule dei cordoni sembrano più lese delle radicolari anteriori, riducendosi il protoplasma ad irregolare reticolo; ma questa apparenza sarebbe dovuta alla diversa costituzione delle due specie di cellule, perchè nelle radicolari la zona acromatica del protoplasma è costituita da un reticolo assai più serrato e a maglie molto più strette che nelle cellule dei cordoni.

Marinesco (1) studiò le differenze nel manifestarsi delle alterazioni quando si varia la temperatura e vide che una temperatura di 47°, quando agisca per breve tempo, è meno dannosa alla cellula dei centri nervosi che una temperatura di 43°–44° che agisca per più ore. Le alterazioni colpiscono però sempre di preferenza gli elementi cromatofili, riducendoli ad un ammasso di piccoli granuli, o distruggendoli interamente.

Alessi e *Pieri* (2) pensarono di eliminare gli effetti che può risentire il sistema nervoso secondariamente per lesioni che si producono anche negli altri organi, quando gli animali sono riscaldati nei termostati, e perciò agirono sui centri nervosi colla circolazione artificiale di soluzione fisiologica portata a diversa temperatura. Esperimentando in tal modo, arrivarono alla conclusione che le temperature elevate danno luogo a lesioni di tutte le diverse parti dell'elemento nervoso della corteccia e che queste lesioni sono proporzionali al grado d'elevamento della temperatura.

---

(1) MARINESCO, *Recherches sur les lésions des centres nerveux, consécutives à l'hyperthermie expérimentale et à la fièvre.* (Revue neurologique, 1899).

(2) ALESSI e PIERI, *Le alterazioni della corteccia cerebrale nella ipertermia sperimentale.* (Policlinico, Sezione Medica, 1902, fasc. 1-2).

Non era il caso che noi andassimo alla ricerca di un metodo per produrre lesioni soltanto nei centri nervosi, interessandoci il complesso delle lesioni istologiche prodotte sull'organismo dalle temperature elevate. Per avvicinarci inoltre il più possibile alle condizioni volute dal confronto che ci siamo proposti di istituire colle cavie morte per iniezioni di sangue di coniglio a 55°, il riscaldamento nel termostato cercammo si spingesse verso tale temperatura, fino al punto compatibile colla vita degli animali, i quali morirono allorchè si giunse a 52°-53°. I sintomi presentati furono respirazione frequentissima, scosse convulsive diffuse a tutti gli arti; negli ultimi momenti la frequenza del respiro è massima e talora assume il tipo *Cheyne-Stokes*; è prevalentemente addominale; le pulsazioni cardiache sono irregolari, assai frequenti (155° al minuto). L'animale sembra uscito da un bagno, tanto è abbondante il sudore che lo ricopre tutto.

Alla temperatura mortale si giunse in alcuni animali con un solo riscaldamento, che cominciato a 38° salì gradatamente nello spazio di 1 $^1/_2$ ora; in altri animali 3 e persino 7 giorni dopo il principio dell'esperienza, avendo in ognuno dei giorni precedenti riscaldato gli animali per un tempo progressivamente più lungo (da $^1/_2$ ora ad 1 ora per volta), a temperatura che ogni giorno veniva aumentata (dai 40° ai 46°). Riferiamo l'esame istologico dei casi più dimostrativi.

Una cavia riscaldata fino alla più alta temperatura in un solo giorno presentò alterazioni cellulari specialmente nel midollo spinale. Il metodo di *Nissl* colora diffusamente gli elementi cellulari, talora con gradazione uniforme di tinta, talora in modo da poter dividere la massa protoplasmatica in due parti non sempre regolarmente disposte, una fortemente colorata, l'altra che ha assunto una tinta bleu pallida ed un aspetto sfumato, in guisa che i margini dell'elemento diventano irregolari. Le zone cromatofile sono scomparse quasi dovunque, il protoplasma ha assunto un aspetto reticolato. Alcune zolle colorate più intensamente si vedono ancora in qualche elemento; non sono però regolari, nè hanno le dimensioni delle normali zolle cromatofile, ma sono o più piccole ed allora ne rappre-

sentano la frammentazione, o più grandi ed irregolari e ne rappresentano la fusione.

Un simile reperto ottenemmo in un coniglio riscaldato nello stesso modo. Trovammo quivi alcune cellule ganglionari meno lese delle altre e in cui le zolle cromatofile, assai irregolari, unendosi fra loro in modo da costituire un reticolo ad impalcatura assai grossa e colorato intensamente in bleu dalla tionina, dimostravano come in questo caso la scomparsa dei corpi di *Nissl* sia preceduta dalla fusione, non dalla frammentazione come avrebbe dimostrato nei suoi esperimenti il *Lugaro*.

Negli altri animali riscaldati per parecchi giorni le alterazioni del midollo sono assai più avanzate; non solo si ha la scomparsa totale della parte cromatica, che costituisce il fatto costante e si osserva in tutti gli elementi, ma le alterazioni si estendono anche alla parte acromatica, per modo che il protoplasma non apparisce più sempre e nettamente reticolato, ma assai di frequente è omogeneo e colorato appena, non differenziabile dal nucleo, che anzi assai di rado si vede, mentre sempre visibile ed intensamente colorito è il nucleolo. Si appalesano cioè le note caratteristiche della degenerazione vitrea in alcuni elementi, mentre in altri molti si hanno i segni manifesti di una disgregazione cellulare con perdita di contorno dell'elemento e fuoriuscita dei granuli, che vanno a costituire così un detrito, prodotto dalla distruzione protoplasmatica.

Neppure un minimo accenno ad una distruzione di protoplasma si nota invece negli elementi nervosi dell'encefalo, dove si osservano bensì degenerazione vitrea e scomparsa delle zolle cromatofile, ma sempre le cellule hanno conservato regolarissimi forma, contorno e prolungamenti.

Questo diverso modo di reagire, essendosi manifestato costantemente, ci permette di formulare la conclusione che gli elementi nervosi del midollo spinale resistono al riscaldamento artificiale meno degli elementi nervosi dell'encefalo.

I nostri reperti, che vediamo nelle linee generali concordare con quelli ottenuti dagli altri ricercatori, anche se la temperatura è stata da noi elevata maggiormente, confrontiamoli

ora coll'esame microscopico dei centri nervosi delle cavie morte in seguito ad iniezione di sangue riscaldato di coniglio.

Nel midollo spinale le cellule ganglionari sono poco alterate; le modificazioni si sono istituite specialmente nella parte cromatica del protoplasma, dove le zolle di *Nissl* sono o più irregolari o più piccole del normale.

Lesioni piuttosto gravi riscontriamo invece nei centri nervosi encefalici, dove, pur non arrivando alla scomparsa dei corpi cromatofili, se ne osserva molto spesso una avanzata disgregazione, la quale si accompagna ad irregolarità di forma dell'elemento ganglionare per l'interrotta continuità del suo bordo periferico, a presenza entro il protoplasma e talora entro il nucleo di scarsi e piccoli vacuoli, a raggrinzamento ed atrofia del nucleo stesso.

Le funzioni importantissime dei centri nervosi cerebrali, a giudicare da queste alterazioni istologiche, dovevano essere lese senza dubbio; quale importanza si debba attribuire ad esse nell'esito letale seguìto nelle cavie all'introduzione di sangue riscaldato di coniglio non si può decidere, se prima non si sono esaminati altri organi, le cui funzioni sono indispensabili alla vita animale. Tali sono il fegato ed il rene. Abbiamo istituito anche qui il confronto fra organi di animali riscaldati ed organi di animali morti in seguito ad iniezioni di sangue riscaldato.

Accenneremo prima di volo ai varî reperti istologici ottenuti specialmente negli organi parenchimatosi coll'ipertermia sperimentale.

Zwaschkewitsch (1) in conigli e cavie riscaldate per parecchi giorni a 33°-39° trovò atrofia del miocardio e degenerazione torbida delle cellule epatiche; diagnosticò inoltre nel fegato una scarsa degenerazione grassa mediante una miscela di alcool ed etere.

Litten (2) seguì le stesse modalità nell'esperimento, tenne

---

(1) ZWASCHKEWITSCH, *Ueber die anatomisch-pathologischen Veränderungen der parenchymatösen Organe unter dem Einfluss der hohen Temperaturen.* Dissert. 1870, St. Petersburg.

(2) Op. cit.

cioè la temperatura oscillante fra i 36°-40° per parecchi giorni e vide che le alterazioni variavano di grado a seconda della durata del riscaldamento, ma che si trattava sempre di degenerazione grassa, la quale comincia nel fegato e si presenta poi nel rene, nel cuore, nei muscoli, nei vasi. Il riscaldamento per questo autore agirebbe primitivamente sui globuli rossi, ostacolando la funzione loro di portare ossigeno agli organi, i quali andrebbero perciò incontro alla degenerazione grassa.

Nasaroff (1) trovò che le temperature elevate (40°-51°), le quali lasciano in vita l'animale assai poco tempo, determinano negli organi scomparsa dei limiti cellulari, intorbidamento del protoplasma e distruzione dei nuclei.

Secondo il *Naunyn* (2) le alterazioni determinate da una temperatura di 35°-40° sono minime. Il rene diviene torbido solo quando sieno oltrepassati i 43°.

Il *Werhowsky* (3) descrisse degenerazione grassa ed idropica, necrosi degli epiteli renali, degenerazione grassa circoscritta ad alcune cellule striate del cuore, ed alterazioni del sangue, dalle quali deriverebbe poca capacità da parte dei globuli rossi di fissare l'ossigeno, e da ciò le alterazioni viscerali, che anche lo *Ziegler* non sa decidere fino a qual punto siano da attribuirsi all'azione diretta dell'alta temperatura e fino a qual punto alle alterazioni dei globuli rossi.

Una giusta osservazione fa lo *Czyhlarz* (4) che cioè l'esame del fegato per decidere se vi abbia il riscaldamento artificiale determinato la degenerazione grassa non ha grande valore, quando si pensi che si è in presenza di un organo che già allo stato normale può mostrare tale degenerazione, che dall'autore non fu poi nemmeno trovata nei reni, nel cuore e nei muscoli.

---

(1) NASAROFF, *Ueber die Bedeutung der künstlich hervorgerufenen Schwankungen seiner Temperatur für den Thierorganismus.* Dissert. 1881, St. Petersburg.

(2) NAUNYN, *Kritisches und Experimentelles zur Lehre vom Fieber und von der Kaltwasserbehandlung.* Archiv. für exper. Pathol. u. Pharmak., B. XVIII.

(3) WERHOWSKY, *Untersuchungen über die Wirkung erhöhter Eigenwärme auf dem Organismus.* (Ziegler's Beiträge, Band XVIII, 1895).

(4) Vedi Centralblatt f. innere Medicin, 1899, n. 29, riportato nella Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1899, n. 98.

Il *Bentivegna* (1) fa sulle cavie soprariscaldamento rapido, mettendole in termostato ad una temperatura che non supera i 43°; soprariscaldamento di media intensità, alla temperatura di circa 40°, alla quale l' animale resiste oltre 40 ore, e soprariscaldamento modico ed interrotto per un' ora circa al giorno a 40°-42°. Trova distese ed ampliate nel fegato le diramazioni biliari e sanguigne, iperemie ed emorragie interstiziali ed interlobulari, lieve infiltrazione parvicellulare nel connettivo interstiziale, con lieve periarterite, periflebite e periangiocolite; tumefazione torbida delle cellule epatiche, frammentazione del protoplasma quando il riscaldamento è prolungato, e degenerazione grassa nei casi in cui l' ipertermia fu mantenuta più a lungo.

Reperto nuovo dell'autore è quello della presenza di goccioline minutissime di grasso, rese evidenti colla fissazione in liquido di *Flemming*, nell' interno del nucleo, reperto il quale confermerebbe l' importanza grande data dal *Trambusti* (2) al nucleo nelle funzioni secretorie della cellula epatica.

Le alterazioni ottenute dal *Bentivegna* nei reni decorrono in modo parallelo a quelle del fegato: si ha cioè tumefazione torbida diffusa degli epiteli renali, alla quale si accompagna frammentazione del protoplasma, se il riscaldamento è prolungato. Si arriva alla degenerazione grassa quando il riscaldamento è di ancora maggior durata e più spesso negli epiteli delle anse di *Henle* e dei canalicoli retti che in quelli dei tubuli contorti.

Si ha inoltre glomerulite, la cui gravità è proporzionale all' aumento di durata del riscaldamento, lieve periarterite e periflebite, iperemia diffusa e talora piccoli focolai emorragici intraglomerulari ed interstiziali.

L'autore insiste sulla dimostrazione che nell' ipertermia sperimentale la degenerazione grassa degli elementi epatici e

---

(1) BENTIVEGNA, *Le alterazioni delle cellule epatiche e renali nell'ipertermia sperimentale*. (Lo Sperimentale, 1900).

(2) TRAMBUSTI, *Contributo alla fisiopatologia della cellula epatica*. Pubblicazioni del Laboratorio di Anatomia dell'Università di Roma, 1896.

renali, la quale si manifesta dopo un lungo riscaldamento, è preceduta sempre dalla tumefazione torbida.

Come abbiamo già ricordato, scopo delle nostre esperienze sul riscaldamento era di avvicinarci il più possibile alla temperatura di 55°. Ed abbiamo fatto un soprariscaldamento rapido, in cui la massima temperatura compatibile colla vita dell' animale (52°-53°) era raggiunta dopo un' ora e mezzo, ed un soprariscaldamento interrotto, in cui cioè gli animali venivano messi per un'ora al giorno in termostato, finchè l' ultimo giorno si cagionava la morte, aumentando la temperatura.

Tutti i ricercatori citati hanno sperimentato allo scopo di produrre nn' ipertermia che si avvicinasse alla febbre dell'uomo ed avevano sempre oscillato fra temperature di 38°-42°. Perciò le alterazioni istologiche che determinano negli organi degli animali le temperature alte alle quali noi siamo giunti crediamo che da molti non siano state studiate. Ricordiamo qui ancora il *Nasaroff* (1), i cui reperti negli organi degli animali in seguito al riscaldamente a 40°-51° collimano perfettamente con quelli che noi ora riferiamo.

Fegato e rene furono fissati in alcool ed in liquido di *Hermann*. Le sezioni furono colorate colla cocciniglia alluminata, colla safranina o colla colorazione doppia di ematossilina e safranina e successivo differenziamento con alcool picrico.

Il fegato di coniglio riscaldato nello spazio di un' ora e mezzo a temperatura che andò crescendo sempre, fino a raggiungere quella mortale di 52°-53°, presenta elementi rigonfiati, il cui protoplasma granuloso è interrotto da spazi vuoti irregolari, in modo da assumere l'aspetto di un reticolo a maglie assai grosse. I prodotti della disgregazione oltrepassando i limiti dell' elemento cellulare hanno in parecchie zone determinato la fusione delle cellule; in altre zone vi sono spazi vuoti che per la forma regolarmente rotonda e per i margini molto netti mostrano all' evidenza di essere stati occupati da

---

(1) Op. cit.

goccie di grasso. La quantità loro, non più abbondante di quella che può trovarsi talora anche normalmente in fegati di alcuni conigli, già fa escludere che si tratti di una conseguenza del riscaldamento. Questa interpretazione starebbe del resto contro ciò che affermano tutti i ricercatori, i quali in simili esperimenti trovarono la degenerazione grassa solo quando il riscaldamento era assai prolungato ed è smentita pure dal reperto ottenuto nel fegato di un coniglio riscaldato allo stesso modo per un' ora e mezzo.

La fissazione con liquido di *Hermann* mostrò coloriti in nero dall' acido osmico scarsissimi e minutissimi granuli in pochissime cellule, come sempre si riscontra nel parenchima epatico normale: come nel primo esperimento, si vedono diffuse ed avanzate la necrosi e la disgregazione del protoplasma. A queste alterazioni si accompagna una intensa stasi sanguigna e della vena centrale del lobulo e dei capillari intraacinosi.

Lesioni di ugual natura, ma più avanzate, si notano in quegli animali (conigli e cavie) che furono riscaldati per tre giorni; la disgregazione è giunta quasi al punto che non si riconoscono più i limiti di parecchi elementi, le cellule sono generalmente molto rigonfiate ed alcune prive affatto di protoplasma, parecchi nuclei pure sono andati incontro a fatti regressivi, presentandosi di rado rigonfiati, o più spesso raggrinzati, atrofici, a margini anfrattuosi, con fondo diffusamente colorato dalla cocciniglia e dall'ematossilina e sostanza cromatica disposta a zolle uniformi omogenee tinte assai intensamente ed unite insieme in modo da formare degli ammassi in forma lobulata di mora o di ferro di cavallo.

Tutte queste alterazioni procedono progressivamente fino alla distruzione completa del parenchima epatico nelle cavie riscaldate per 6-8-9 giorni. La fusione fa allora perdere in molte zone l' aspetto raggiato degli ordini delle cellule epatiche, e sotto certi campi del microscopio non è più possibile riconoscere la struttura del fegato, trovandosi alla presenza di ammassi di protoplasma granuloso, in mezzo al quale stanno irregolarmente disposti dei nuclei colorati intensamente ed in modo diffuso, assai atrofici e raggrinzati. Le tonache dei vasi

sanguigni sono rigonfiate, rigonfio pure e distaccato dall' intima è l' endotelio : in degenerazione torbida con vacuoli nell' interno del protoplasma, con disgregazione e successiva fusione dei vari elementi cellulari fra loro si presenta l' epitelio di rivestimento dei canali biliari. In base a questi reperti siamo autorizzati a concludere che non vi è traccia di degenerazione grassa nel fegato d'animali sottoposti al soprariscaldamento in termostato ad alte temperature (40°-50°) per un' ora al giorno e per un periodo di 8-9 giorni.

Degenerazione grassa assai spiccata troviamo invece nel fegato delle cavie morte in seguito a tre o due iniezioni di sangue di coniglio riscaldato a 55°.

Tale degenerazione è così intensa ed occupa in modo diffuso tanti lobuli, ostacolando così indubbiamente la funzione dell' organo, che non possiamo invocare per spiegarli l' argomento, che pure abbiamo riconosciuto giusto, di *Czyhlarz*, che cioè possa essere un fatto preesistente all' esperimento ; all' esperimento stesso dobbiamo invece crederla dovuta, confortati anche dalla circostanza che essa degenerazione vedemmo verificarsi quando l'animale sopravvisse al maggior numero di iniezioni e per un tempo maggiormente lungo. Nelle cavie infatti morte in seguito ad una sola iniezione di sangue di coniglio riscaldato a 55° si ha piuttosto che una degenerazione grassa un rigonfiamento torbido delle cellule epatiche accompagnato ad alterazioni nel nucleo, che si presenta atrofico, raggrinzato, con sostanza cromatica omogenea ed assai intensamente colorata dalla cocciniglia e dalla ematossilina, con segni evidenti cioè che si va istituendo la cromatolisi.

Ci sembra per ora di grande importanza il tenere presente che il quadro delle lesioni istologiche nel fegato delle cavie che hanno sopravvissuto di più, sopportando un maggior numero di iniezioni di sangue a 55° di coniglio, si avvicina a quello descritto da tutti gli autori nel riscaldamento artificiale molto prolungato; molto simili a quelle che abbiamo descritto nei riscaldamenti piuttosto rapidi sono le alterazioni dei fegati di cavie morte in seguito ad una sola iniezione di sangue a 55°.

Il rene subisce in seguito al soprariscaldamento, come noi lo abbiamo fatto, alterazioni pure gravissime e che basterebbero da sole a spiegare la morte degli animali. Così pure nell' alterata o diremo meglio nella soppressa funzione di tale organo troviamo abbastanza per renderci ragione dell' esito letale ottenuto nelle cavie in seguito ad iniezioni di sangue riscaldato di coniglio.

Infatti nelle due serie di esperimenti trovammo all' esame istologico lesioni gravissime e molto simili. È colpito principalmente l' epitelio; le alterazioni vanno dal rigonfiamento torbido alla necrosi ed alla disgregazione totale del protoplasma, in grembo al quale mai ci è occorso di scorgere traccia di degenerazione grassa.

Pur essendo la degenerazione torbida e la disgregazione diffuse a tutto l' organo, in certe zone abbiamo visto essersi verificate le alterazioni maggiori, inquantochè in esse di preferenza le cellule epiteliali rigonfiate o si fondono per formare un ammasso di detriti granulosi, che frammisti ai nuclei occupano tutto il canalicolo otturandone completamente il lume, oppure si disgregano al punto da aversi distruzione completa del protoplasma, con residuo in vicinanza della membrana di basamento soltanto dei nuclei disposti in serie lineare.

Negli animali riscaldati più a lungo e negli animali che hanno ricevuto maggior numero di iniezioni di sangue riscaldato sono più gravi le alterazioni descritte e ad esse si aggiungono fatti regressivi del nucleo, quali atrofia, raggrinzamento e maggiore intensità nell' assumere le materie coloranti da parte della sostanza cromatica, disposta non più a reticolo, ma ad ammassi irregolari ed omogenei. Nei glomeruli di *Malpighi* rispettata è generalmente la capsula e nella sua continuità e nella costituzione del suo epitelio di rivestimento, l' ansa è assai spesso raggrinzata.

Dall' insieme di questi dati fornitici dall' esame istologico dei reni vediamo di essere presenti a processi degenerativi e necrobiotici più che a fatti infiammatori, e questo giudizio dobbiamo formulare anche per gli altri organi, cioè fegato e centri nervosi, tanto negli animali (conigli e cavie)

riscaldati, come nelle cavie che morirono in seguito ad iniezione di sangue di coniglio a 55°.

L' esame microscopico della milza pone in evidenza in tutti gli animali quantità abbondante di pigmento sanguigno libero od entro gli elementi (cellule pigmentifere), a piccoli granuli o a grandi blocchi isolati od a cumuli. Mentre questo reperto ha negli animali sottoposti al riscaldamento importanza come indizio di una distruzione di globuli rossi, un simile significato non gli può senza altro essere attribuito quando lo si osserva nelle cavie iniettate di sangue riscaldato, perchè è impossibile decidere a qual punto cessi di rappresentare il prodotto del disfacimento dei globuli rossi di coniglio che si sono iniettati.

Conclusioni e considerazioni.

Riassumendo le nostre ricerche sperimentali, possiamo formulare le conclusioni seguenti:

I. La produzione di emolisina non viene influenzata in alcuna maniera dall' elevata temperatura cui vengono esposti o i conigli fornitori del sangue o le cavie riceventi il sangue.

II. Sangue riscaldato alla temperatura di 55°–60° di coniglio normale è tossico per la cavia, producendone la morte a diverso intervallo di tempo e dopo un numero di iniezioni che varia da una a quattro.

III. Queste differenze sul modo di reagire delle cavie sono dovute molto probabilmente al diverso grado di tossicità che acquista il sangue dei conigli riscaldato *in vitro* dopo la defibrinazione.

IV. Il riscaldamento a 55° del sangue di coniglio non ne esalta il potere emolitico del siero verso i globuli rossi di cavia.

V. Il soprariscaldamento di conigli e cavie a temperatura che raggiunge i 52°–53° determina nelle cellule nervose fusione, disgregamento e scomparsa delle zolle cromatofile; degenerazione vitrea degli elementi gangliari quando il calore abbia agito per lungo tempo.

Nel fegato tumefazione torbida e necrobiosi delle cellule epatiche. Nel rene stasi sanguigna diffusa, degenerazione torbida, necrosi e distruzione del protoplasma negli epiteli, raggrinzamento di qualche ansa dei glomeruli. Nella milza la comparsa di abbondante pigmento ematico.

VI. Le cavie morte in seguito ad iniezioni di sangue di coniglio a 55° presentano le seguenti lesioni viscerali:

Nelle cellule nervose disgregamento e fusione delle zolle cromatofile, irregolarità del contorno di molti elementi ganglionari, atrofia e raggrinzamento del nucleo.

Nel fegato degenerazione grassa avanzata negli animali sopravvissuti maggior tempo, negli altri rigonfiamento torbido del protoplasma, atrofia e cromatolisi del nucleo.

Nel rene degenerazione torbida, necrosi e disgregazione del protoplasma degli epiteli dei canalicoli, principalmente nella parte midollare dell' organo; raramente è sclerosata l' ansa del glomerulo. Si nota spesso stasi sanguigna diffusa.

A questi fatti ci sembra opportuno di aggiungere qualche considerazione.

Le alterazioni viscerali sono simili negli animali sopra-riscaldati e negli animali iniettati con sangue riscaldato: questo potrebbe far supporre che le modificazioni di struttura negli elementi cellulari siano nel riscaldamento artificiale secondarie alle modificazioni del sangue e che il calore danneggi l' organismo, solo perchè altera il sangue.

Se così fosse, il sangue riscaldato fuori dell' organismo dovrebbe diventare tossico per gli individui della specie dell' animale fornitore del sangue stesso, ciò che abbiamo visto non essere vero, perchè il sangue di cavia riscaldato a 55°-60° non è tossico per la cavia e sangue di coniglio pure a 55°-60° non è tossico per il coniglio.

Noteremo poi che le alterazioni riscontrate negli organi parenchimatosi non sono specifiche del riscaldamento artificiale; neppure le potremo dire specifiche quali conseguenza di iniezioni di sangue riscaldato, perchè molti dei veleni che agiscono sull' organismo determinano necrobiosi nei reni e nel fegato.

Sul meccanismo di formazione poi dei fenomeni regressivi prodotti dalle iniezioni di sangue riscaldato non abbiamo dati che ci autorizzino a formulare un' ipotesi. Le lesioni degli organi parenchimatosi, e specialmente la degenerazione grassa che si riscontra negli animali a lungo riscaldati è da qualche autore, come il *Litten* ed il *Werhowsky*, spiegata colla deficiente fissazione dell' ossigeno da parte dei globuli rossi alterati dal calore, il quale infatti arriva talora al punto da produrre una completa dissoluzione dei globuli rossi stessi in mezzo al loro plasma.

Non sembra che si possa invocare la stessa causa negli animali morti in seguito ad iniezione di sangue riscaldato, e perchè i globuli rossi si mantengono, almeno morfologicamente, normali, e si vedono all' esame microscopico poche emazie frammentate probabilmente appartenenti al sangue iniettato, e perchè il siero estratto dal sangue di coniglio dopo il riscaldamento a 55° non presenta aumentato il potere emolitico verso i globuli rossi di cavia.

Potranno istituirsi altre ricerche per rintracciare la causa della morte delle cavie in seguito ad iniezione di sangue riscaldato di coniglio, cioè si potrà studiare con maggiore dettaglio il sangue, e non solo dal punto di vista morfologico, e ricercare come si comporti il ricambio di questi animali.

Diremo intanto che fu negativo l' esame delle orine fatto in una cavia per tutta la durata dell' esperimento. I reperti quotidiani si mantennero sempre eguali a quello ottenuto prima di cominciare le iniezioni di sangue riscaldato, cioè la quantità media di orina nelle 24 ore presso a poco eguale, la reazione fortemente alcalina, i fosfati abbondanti, l' albumina ed il glucosio assenti e l' urea in proporzioni quasi sempre eguali.

Sarebbe poi anche interessante il ricercare se il fatto da noi provato per il sangue di coniglio sulla cavia si verifichi anche prendendo altre due specie di animali d' esperimento; se cioè il sangue di un animale, normalmente non tossico per un altro animale, lo diventi invece in seguito al riscaldamento fuori dell' organismo. Ci sembrò opportuno fare per

ora il tentativo sopra un' coniglio, il quale ricevette iniezioni sottocutanee due volte di circa 8 cc. e una terza volta di 12 cc. di sangue di cavia riscaldato a 55°-60°. Il coniglio si mantenne sempre sano.

Abbiamo creduto bene di riferire intanto l' esito di questi nostri esperimenti. Ricerche che si potranno continuare sull' argomento speriamo che portino maggiore luce sul fenomeno, specialmente sul meccanismo della sua produzione.

Padova, luglio 1902.

Spiegazione delle Tavole.

Tavola I.

Fig. 1ª. — Riscaldamento rapido in una sol volta (40°-53°), ore 1 $^1/_2$ Midollo spinale di coniglio. Scomparsa totale delle zolle cromatofile di Nissl. La cellula si può dividere in due parti, di cui una più colorata e con vacuoli, e una meno colorata dal bleu di metilene. La parte più pallida è costituita di granuli piccolissimi e presenta margini sfumati.

Questa cellula nervosa, come le altre delle tavole, sono un ingrandimento di tre volte da come si osservavano sotto il campo del microscopio Reichert. Oc. 4, Obb. immersione $^1/_{12}$.

Fig. 2ª. — Cellula di midollo spinale dello stesso coniglio, in cui le alterazioni sono meno avanzate. Il protoplasma è costituito da grandi blocchi uniformemente colorati dal bleu di metilene risultanti dalla fusione di zolle cromatofile.

Fig. 3ª. — Cellula nervosa di midollo spinale di cavia riscaldata interrottamente da 40° a 50° per 6 giorni. Scomparsa delle zolle cromatofile, aspetto reticolare del protoplasma, raggrinzamento del nucleo. Metodo di Nissl.

Fig. 4ª. — Cellula nervosa di midollo spinale di cavia iniettata due volte con sangue di coniglio a 55° e vissuta 15 giorni.

Le zolle cromatofile non sono del tutto scomparse; si presentano piuttosto frammentate, non è evidente il nucleo, evidente il nucleolo. Metodo di Nissl.

Fig. 5ª. — Cellula nervosa del bulbo di cavia iniettata due volte con sangue di coniglio a 55°, vissuta 7 giorni. A un polo della cellula si vedono ancora abbastanza conservate le zolle cromatofile, all' altro polo un blocco intensamente colorato sta a rappresentare la fusione di zolle

cromatofile. Nella parte centrale della cellula è avvenuta la scomparsa totale di queste zolle. Metodo di Nissl.

Fig. 6ª. — Cellula grande piramidale del cervello della cavia precedente. Una delle maggiormente conservate. Zolle cromatofile ancora visibili, ma più piccole del normale. Margini irregolari e sfumati specialmente alla base della cellula; nucleo a margini irregolari. Metodo di Nissl.

Tavola II.

Fig. 1ª. — Cellula del cervello di cavia riscaldata interrottamente da 40° a 50° per 6 giorni.

Fig. 2ª. — Cellula del midollo spinale di cavia soprariscaldata.

In queste due cellule colorate col rosso neutrale sono evidenti gli stessi fatti messi in rilievo dal metodo di Nissl, cioè più o meno completa scomparsa delle zolle cromatofile.

Fig. 3ª. — Fegato di cavia riscaldata come nella fig. 1ª. Necrosi e fusione di cellule epatiche, atrofia e raggrinzamento dei nuclei. Coccinilia alluminata. Reichert, Oc. 3, Obb. 8.

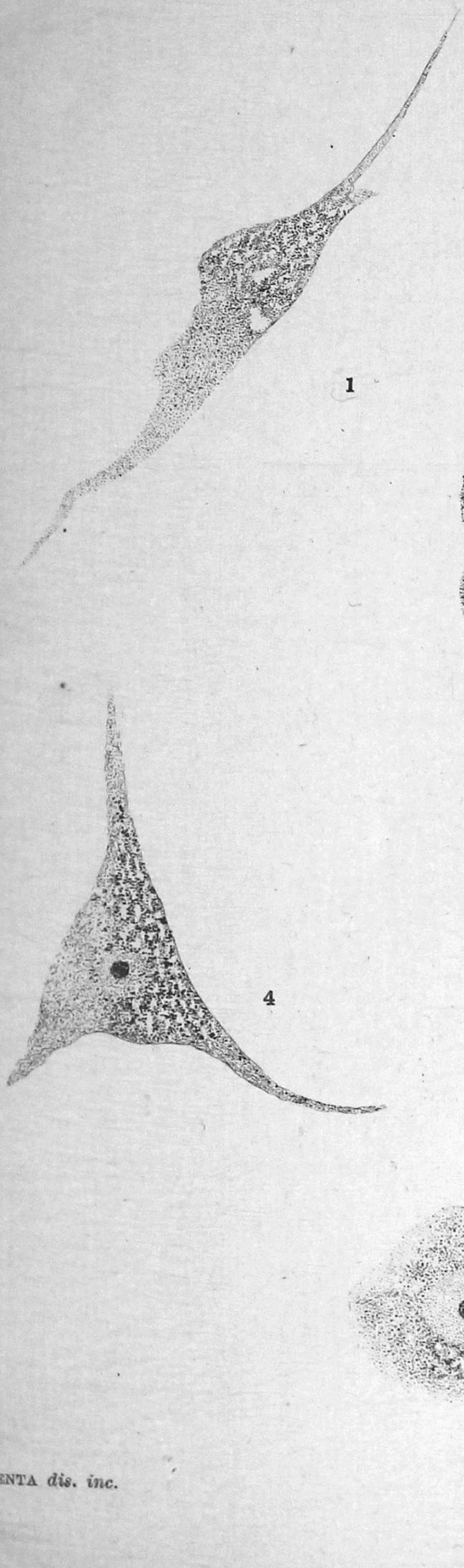
Fig. 4ª. — Fegato di cavia iniettata due volte con sangue di coniglio a 55° e vissuta 15 giorni. Degenerazione grassa delle cellule epatiche, fusione degli elementi fra loro. Cocciniglia alluminata. Reichert Oc. 3, Obb. 8.

Fig. 5ª. — Rene di cavia riscaldata. Necrosi degli epiteli dei canalicoli contorti, scomparsa completa dei limiti delle cellule. Protoplasma ridotto a granuloso detrito. Atrofia dei nuclei. Il glomerulo è raggrinzato. Cocciniglia alluminata. Reichert Oc. 3, Obb. 8.

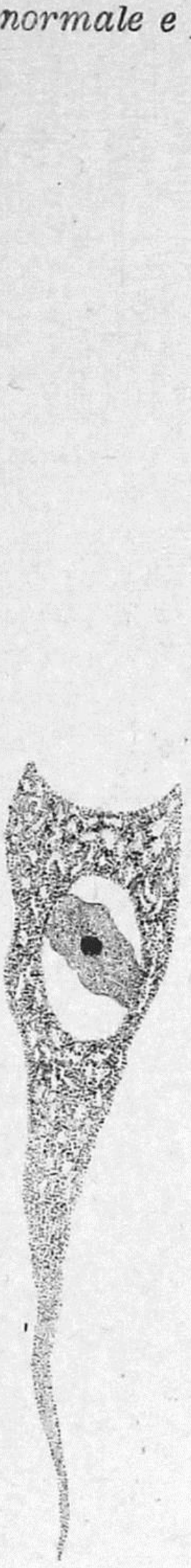
Fig, 6ª. — Rene della cavia di cui alla fig. 4ª. Necrosi dell'epitelio dei canalicoli contorti; in taluni è scomparso il limite fra cellula e cellula. Protoplasma ridotto a detrito granuloso. Atrofia dei nuclei; il glomerulo è raggrinzato. Cocciniglia alluminata. Reichert Oc. 3, Obb. 8.

Estratto dallo *Sperimentale* (*Archivio di Biologia normale e patologica*), Anno LVII, Fasc. 1.

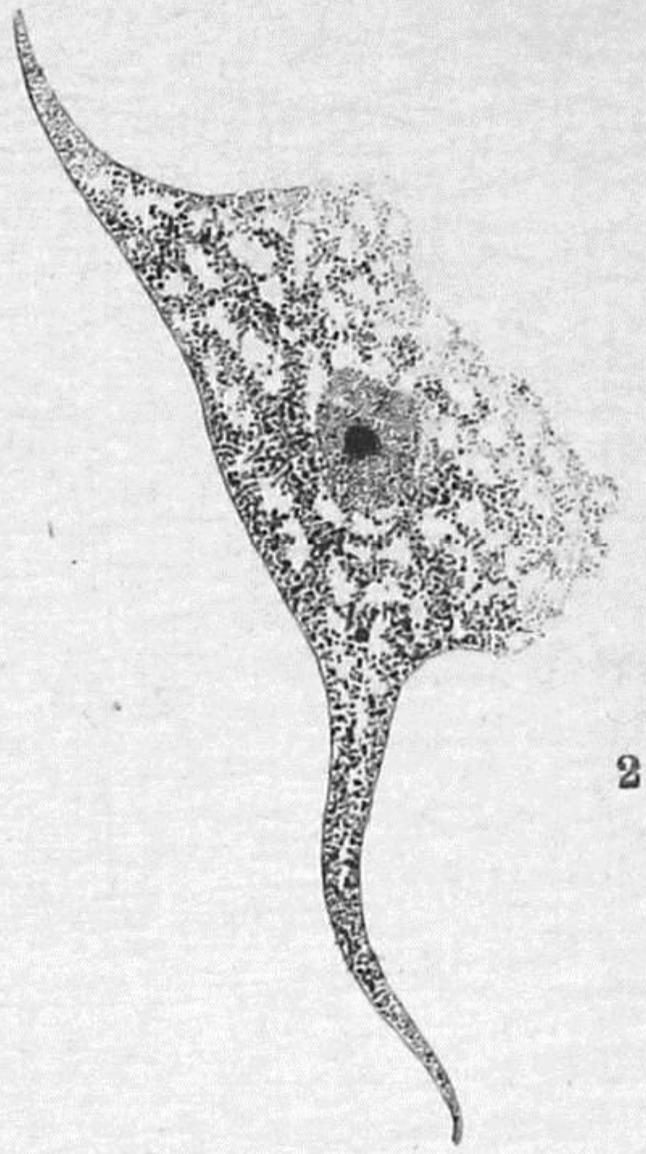
Firenze, 1903 — Soc. Tip. Fiorentina, Via San Gallo, 33.



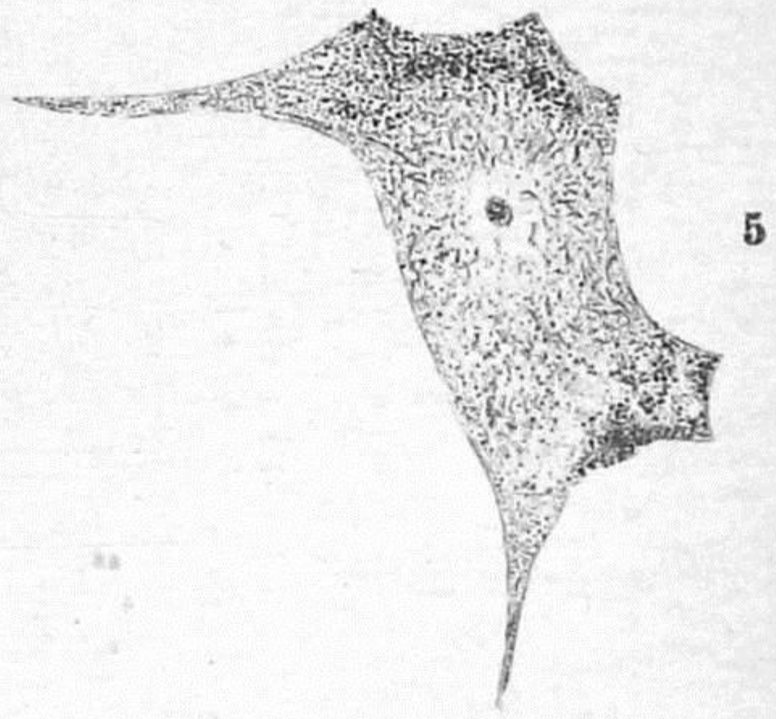
1



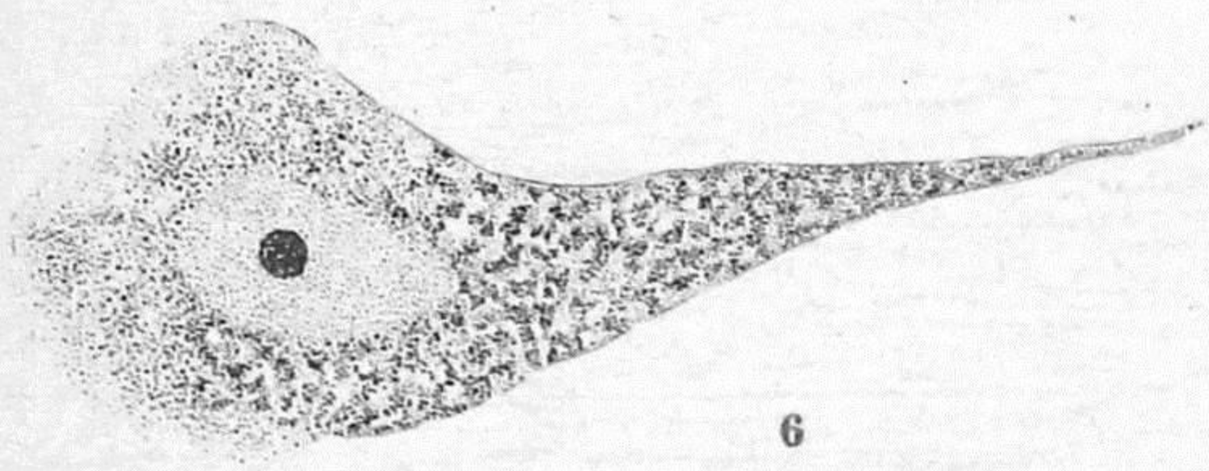
3



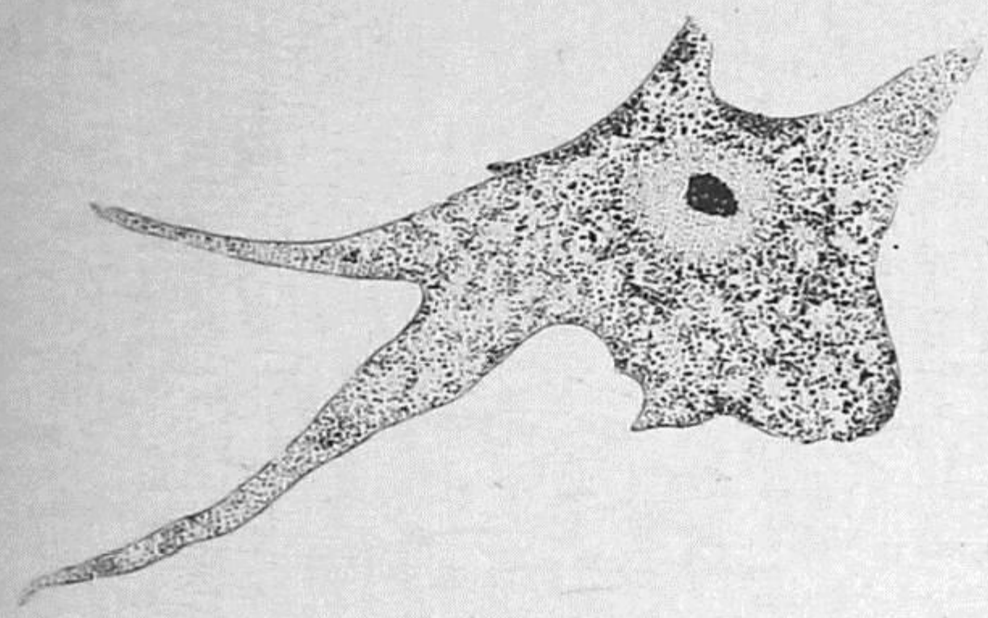
2



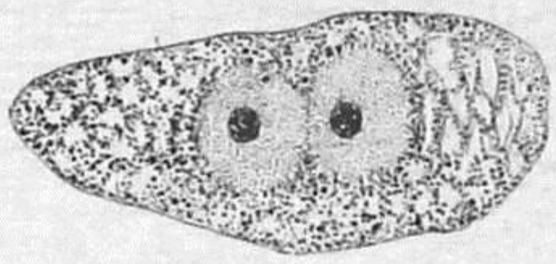
5



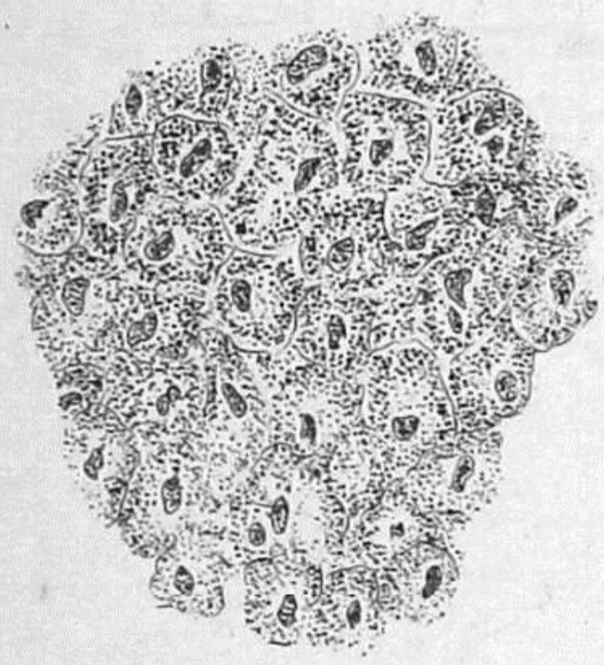
6



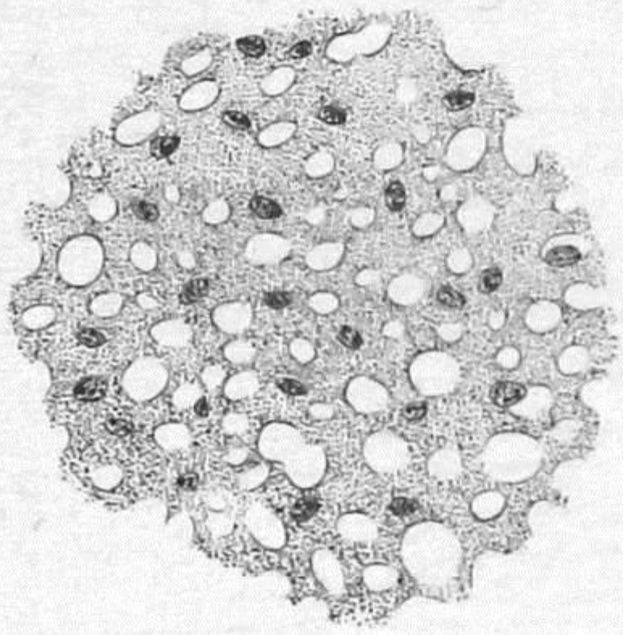
1



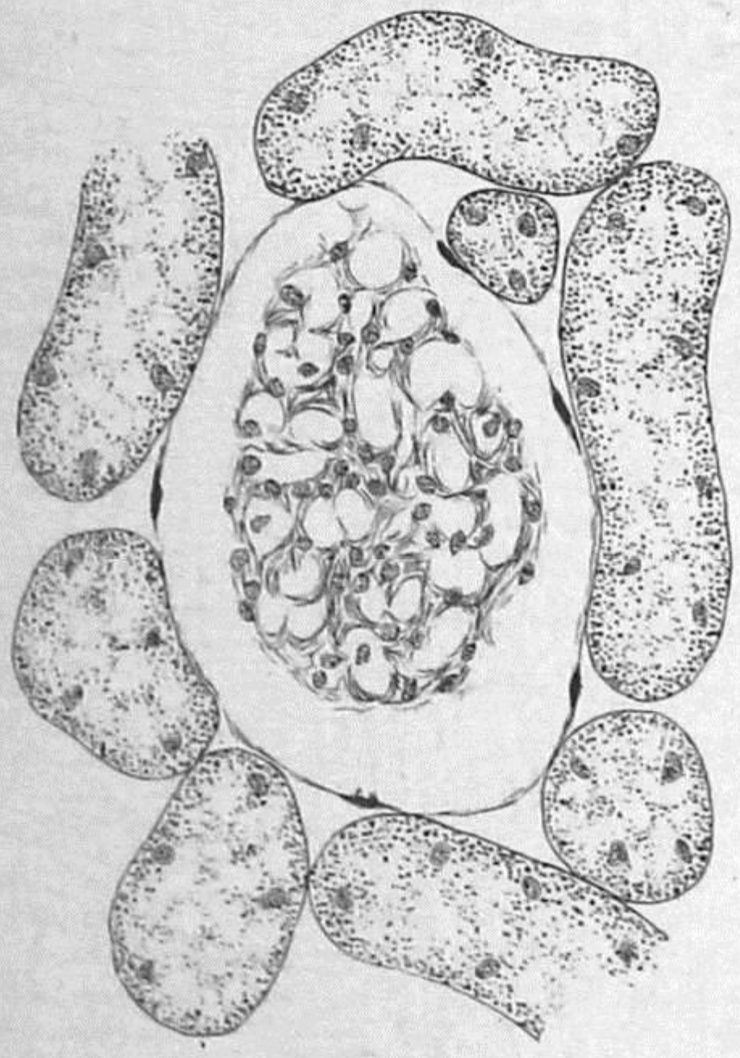
2



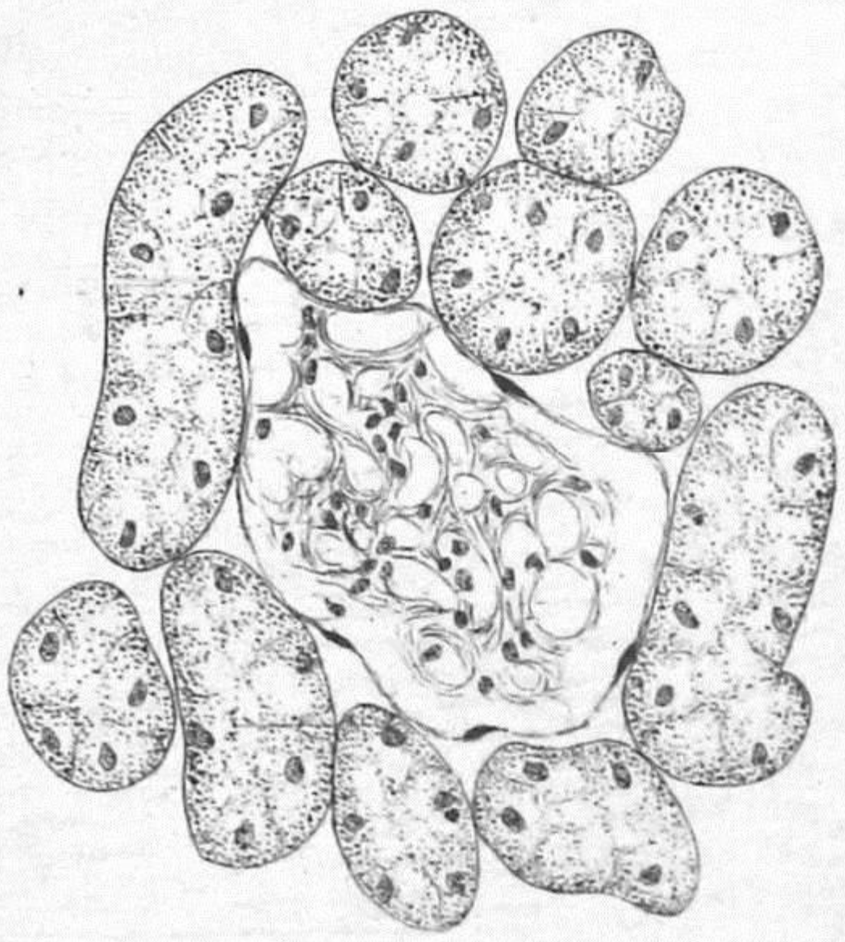
3



4



5



6

Genta *dis. inc.*

Stab. Prosperini - Padova